

Celiakia – častá příčina „idiopatickej osteoporózy“ premenopauzálnych a včasne postmenopauzálnych žien

Ľ. Kubincová¹, J. Payer², Z. Killinger², I. Mačugová³, K. Beráková⁴

¹ Osteologická ambulancia Interného oddelenia, NsP Žilina, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Vladimír Spišák

² V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNŠP Bratislava-Ružinov, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

³ Gastrocentrum NsP Žilina, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Peter Haupt

⁴ Patologicko-anatomické oddelenie NsP Čadca, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Katarína Beráková

Súhrn: *Úvod:* Celiakia (CS) je autoimunitné ochorenie s pestrou škálou klinických prejavov. Možnou manifestáciou v dospelosti je osteopatia. *Cieľ:* Vzhľadom k rozporuplným literárnym údajom o sérologickom skríningu CS pri osteoporóze overiť predpoklad, že by skrínovanou skupinou mohli byť ženy s idiopatickou osteoporózou diagnostikovanou v premenopauze, resp. do 5 rokov od jej nástupu. *Súbor a výsledky:* Vyšetřili sme 52 pacientiek s idiopatickou osteoporózou dokázanou DXA vyšetřením LS chrbtice, resp. femuru v premenopauze alebo maximálne 5 rokov po menopauze na prítomnosť autoprotilátok proti gliadínom IgA, IgG, endomýziu IgA a transglutamináze IgG. V prípade pozitivity ktorejkoľvek protilátky sme doplnili gastrofibroskopické vyšetrenie s biopsiou duodena. Pozitívitu protilátok sme dokázali u 21 pacientiek (40,8 %). U 15 (28,8 %), resp. po vylúčení nálezů Marsh I u 10 (19,8 %), bol prítomný histopatologický nález potvrdzujúci CS. U pacientiek s CS sme zistili signifikantne vyššie hladiny iPTH ($p < 0,001$). Nezistili sme štatisticky signifikantné rozdiely v ostatných sledovaných parametroch: BMI, S-Ca, S-P, bielkoviny, albumíny, imunoglobulíny IgG, IgA, IgM, dUCa. Rozdiely vo výskyte prevalentnej zlomeniny (33,4, resp. 19,8 %), autoimúnej tyreoiditídy (20, resp. 5,4 %), anémie (33, resp. 16,2 %) a dyspepsie (40, resp. 24,3 %) neboli signifikantné. *Záver:* Uvedené výsledky potvrdzujú potrebu sérologického skríningu CS u premenopauzálnych a včasne postmenopauzálnych pacientiek s „idiopatickou osteoporózou“.

Kľúčové slová: celiakia – idiopatická osteoporóza – sérologický skríning

Celiac disease – a frequent cause of „idiopathic osteoporosis“ in premenopausal and early postmenopausal women

Summary: *Introduction:* Celiac disease (CD) is an autoimmune disease with a wide variety of clinical symptoms. Osteopathy is its possible manifestation in adulthood. *Objective:* Verify the assumption, in view of contradictory literary data concerning serological screening for CD in osteoporosis, that the screened group could be women with idiopathic osteoporosis diagnosed in premenopause or within 5 years from its onset. *Patient sample and results:* We examined 52 patients with idiopathic osteoporosis detected by a DXA test of LS or the femur in premenopause or within the maximum of 5 years after menopause for the presence of antibodies against gliadins IgA, IgG, endomyzium IgA and transglutaminase IgG. In the case of positive results for any of the antibodies, we also performed gastrofibroscopy and duodenal biopsy. The positivity of antibodies was detected in 21 patients (40.8 %). In 15 (28.8 %) patients, i.e. after the exclusion of Marsh I in 10 patients (19.8 %), histopathology was positive for CD. Significantly higher levels of iPTH ($p < 0.001$) were detected in patients with CD. We did not find any statistically significant differences in other monitored parameters, i.e. in BMI, S-Ca, S-P, proteins, albumins, immunoglobins IgG, IgA, IgM, dUCa. The differences in the occurrence of prevalent fracture (33.4 or 19.8 %), autoimmune thyroiditis (20 % or 5.4 %), anemia (33 % or 16.2 %) and dyspepsia (40 % or 24.3 %) were not significant. *Conclusion:* The above results confirm the need for serological screening for CD in premenopausal and early postmenopausal patients with „idiopathic osteoporosis“.

Key words: celiac disease – idiopathic osteoporosis – serological screening

Úvod

Céliakia (CS), donedávna ochorenie detského veku, predstavuje modelové autoimúnné ochorenie tenkého čreva, ktorého výsledkom je atrofia sliznice navodená reakciou organizmu na prí-

tomnosť lepku v potrave. V dospelosti sú jej prejavy veľmi často extraintestinálne – atypické. Možným prejavom CS je metabolická osteopatia [1–5].

Marsh definuje CS ako primárny malabsorpčný syndróm s rôznym

stupňom atrofie sliznice tenkého čreva, ktorá sa plne upraví pri bezlepkovej diéte a po zavedení lepku do diéty dochádza opäť k popísaným klinickým a histologickým zmenám. V 90. rokoch 20. storočia sa potvrdilo,

Tab. 1. Marshova histopatologická klasifikácia malabsorpčného syndrómu [6,7,10].

0	normálna sliznica	Menej ako 40 IEL na 100 EC
I	infiltratívny typ	normálna architektúra a výška klčkov, normálna hĺbka krýpt a zvýšený počet IEL, viac ako 40 IEL/100 EC Vyskytuje sa u pacientov s diagnózou CS na bezgluténovej diéte, kde môže ukazovať, že dochádza k ingescii minimálneho množstva lepku, u príbuzných pacientov s manifestnou CS, u pacientov s dermatitis herpetiformis Duhring
II	hyperplastický typ	Normálna architektúra klčkov, zvýšený počet IEL nad 40 IEL/100 EC a s hyperpláziou krýpt. Vyskytuje sa vzácnne, niekedy u dermatitis herpetiformis, zriedka u pacientov na bezgluténovej diéte.
III	deštruktívny typ	IIIA mierna atrofia klčkov, IIIB výrazná atrofia klčkov, IIIC totálna atrofia klčkov. Zvýšený počet IEL a prehĺbenie krýpt sú obligátne.
IV	typ	vyhladená sliznica s normálnou hĺbkou krýpt a s nezvýšeným počtom IEL. Veľmi vzácny typ býva prítomný u detí s malnutríciou alebo s kwashiorkorom.

IEL – intraepitelová lymfocytóza, EC – enterocyty

Tab. 2. CS – fenomén ľadovca [3,10,11,15].

forma	protilátky	biopsia	príznaky
Klasická	+	+	+, typické
Subklinická	+	+	+, atypické
Silentná	+	+	0, RA (+)
Latentná	+	↑ γ/δ IEL alebo 0	0
Potenciálna	+/-0	↑ γ/δ IEL alebo 0	0

RA – rodinná anamnéza, γ/δ IEL – intraepitelová lymfocytóza**Tab. 3. Inklúzne a exklúzne kritériá sledovaného súboru.**

inklúzne	Osteoporóza v oblasti LS chrbtice a/alebo proximálneho femuru stanovená DXA vyšetrením Ženy pred menopauzou resp. nie viac ako 5 rokov po menopauze
exklúzne	Postmenopauzálna osteoporóza Známe ochorenie vedúce k sekundárnej osteoporóze Medikácia vedúca k osteoporóze Stav po resekcčných výkonoch na hornom GIT

že znovuzavedenie lepku do diéty nie je pre diagnózu CS u chorých s dokázanou atrofiou sliznice čreva, prítomnosťou protilátok a klinickými prejavmi nutné [1–3]. Definitívna diagnóza a klasifikácia je histopatologická (tab. 1) [6]. Klasifikácia

biopsického nálezu podľa Marsh-Oberhubera má byť urobená u každého biopsického vyšetrenia tenkého čreva [6,7].

Pre mnohotvárnosť foriem a stupňa klinickej manifestácie ostáva CS často nediagnostikovaná. Diagnostikujeme

pravdepodobne menej ako 10 % chorých [2]. Hovoríme o fenoméne plávajúceho ľadovca (tab. 2).

Pred rokom 1990, keď diagnóza vychádzala len z biopsie duodena, resp. enterobiopsie bez selekcie na základe prítomnosti protilátok, predpokladali sme 0,05% prevalenciu v Európe. Zavedenie sérologických testov, objasnenie etiopatogenézy a poznanie vysokej penetrancie v postihnutých rodinách zmenilo pôvodné predpoklady. Dnes je odhad skutočnej prevalence CS vo všeobecnej populácii 0,3–1 %, podľa niektorých až okolo 2 % [1,3–5].

K diagnostikovaní CS u pacientov s osteoporózou, ale aj inými atypickými príznakmi, tak dochádzalo v prítomnosti klasického klinického obrazu. Dokladom sú aj u nás publikované kazuistiky [8,9].

Patogenéza poškodenia kosti pri CS je multifaktoriálna. Úlohu zohrávajú systémové i lokálne mechanizmy. Porucha resorpcie v čreve vedie k malabsorpcii kalcia (Ca) a poklesu sérových hladín Ca do subnormálnych hodnôt s následným rozvojom sekundárnej hyperparatyreózy [12,13]. Obmedzenie prísunu Ca v diéte pri často súčasne prítomnom deficite laktázy tiež vedie k hypersekrecii parathormónu (PTH) ako odpovede na hypokalcémiu. PTH indukuje rezorpciu kosti a zvýšenie aktivity 1- α -hydroxylázy, ktorá konvertuje 25-OH D vitamín na 1,25-(OH)₂ vitamín D, čo umožňuje zvýšenie črevnej resorpcie. Tento transport je v zápalom poškodenej črevnej sliznici s následnou atrofiou neefektívny. Skúmanie sérových markerov kostnej remodelácie ukazuje, že osteopatia pri CS je charakterizovaná zvýšením markerov kostnej resorpcie aj novotvorby. Resorpcia je pritom rýchlejšia ako novotvorba, čo vyúsťuje do zvýšenej straty kosti. Za akceleráciu kostného obratu je zodpovedné zvýšenie PTH. Osteopatia pri CS je charakterizovaná vysokoobratovou osteoporózou [14]. Novšie sa venuje pozornosť aj lo-

kálnym mechanizmom poškodenia, keď prozápalové cytokíny IL-1, IL-6 a TNF α , ktorých produkcia bola dokázaná v zápalom postihnutej sliznici čreva a zvýšené hladiny boli nájdené aj v sére celiatikov, zohrávajú úlohu v aktivácii kostných buniek [16]. Iné pozorovanie dokazovalo prítomnosť kostí-špecifických protilátok u pacientov s CS [17]. Predpokladáme výraznejší obraz metabolickej osteopatie u pacientov so symptomatickou malabsorpciou, ale možno ju nájsť aj u pacientov asymptomatických.

Cieľ práce

Upozorniť na výskyt oligosymptomatických foriem CS u pacientiek s „idiopatickou“ osteoporózou a pokúsiť sa zodpovedať otázku vhodnosti, resp. výťažnosti skríningu protilátok využívaných v diagnostike CS u týchto pacientiek.

Charakteristika súboru

Do súboru sme zaradili pacientky už liečené v osteologickej ambulancii, ale i novodiagnostikované spĺňajúce inklúzne a exklúzne kritériá uvedené v tab. 3. To nám dovoľovalo predpokladať vyšší podiel pacientiek s CS.

Základné charakteristiky súboru sú uvedené v tab. 4.

Metodika

Meranie kostnej denzity

Osteoporózu sme diagnostikovali denzitometrickým vyšetrením na prístroji LUNAR DPX na základe kritérií WHO v oblasti LS chrbtice a proximálneho femuru.

Stanovenie protilátok

Antigliadinové protilátky sme vyšetrovali v triede IgA a IgG (AGA IgA, AGA IgG), protilátky proti endomýziu v triede IgA (AEA), protilátky proti transglutamináze IgG (ATG IgG). AGA boli stanovované ELISA metódou laboratórnym testom firmy Biogema, v.d. Košice, ELISA-ANTI-GLIADIN-2-A,G. Na vyšetrenie ATG a AEA boli použité testy firmy

Tab. 4. Charakteristika súboru.

počet pacientiek	52	
priemerný vek	51,1	
vekový rozsah	23–63	
premenopauzálna	17	
postmenopauzálna	35	
trvanie menopauzy	3,54	
výška (cm)	162,8	
hmotnosť (kg)	65,4	
BMI (kg/m ²)	24,6 kg/m ²	
DXA LS chrbtice	0,858 g/cm ² t.j. –2,88 T	
DXA femuru	0,800 g/cm ² t.j. –1,51 T	
prevalentná zlomenina	12 pacientiek	t.j. 23 %
anémia	11 pacientiek	t.j. 21,1 %
dyspepsia	15 pacientiek	t.j. 28,8 %

Tab. 5. Hodnoty citlivosti, špecificity, pozitívnej a negatívnej predikčnej hodnoty sérových protilátok [15].

test	citlivosť	špecificita	PPH	NPH
AGA IgG	57–100	42–98	20–98	41–88
AGA IgA	53–100	65–100	28–100	65–100
AEA IgA	75–98	96–100	95–100	80–95
AtTGA IgA	90–98	95–98	60–75	95–100

AGA – antigliadinové protilátky, AEA – antiendomýziálne protilátky, AtTGA – protilátky proti transglutamináze, PPH – pozitívna predikčná hodnota, NPH – negatívna predikčná hodnota

Bindingsite, Ltd, Birmingham, UK – pre ATG TRANSLUTAMINASA-BINDSIME HUMAN ANTITISSUE TRANSLUTAMIN IGG EIA KIT, pre AEA MONKEY OESOPHAGUS IFA KIT. Pre stanovenie AEA bol použitý imunofixčný test, pre ATG opäť ELISA metóda. V sledovanom časovom období nebolo vždy možné stanovenie všetkých protilátok. Naše laboratórne možnosti neumožňovali vyšetrenie humánnych ATG IgA, všeobecne dnes považovaných za najšpecifickejšie, využívali sme stanovenie v literatúre alternatívne doporučovaných AEA. Po zachytení pozitIVITY ktorejkoľvek z uvedených protilátok bolo indikované bioptické vyšetrenie. Po potvrdení CS a zavedení bezlepkovej diety bolo už vyšetrenie protilátok indikované len ako kontrola dodržiavania diéty. Pri

negatívnom náleze boli postupne doplnené všetky uvádzané auto-protilátky.

Prehľad citlivosti a predikčných hodnôt pre jednotlivé protilátky uvádza tab. 5.

Bioptické vyšetrenie

Odoberali sa 4 bioptické vzorky z duodena. Boli fixované vo formole 24 hod a zaliaté do parafínu. Následne sa farbili v jednej časti hematoxylínom-eozínom, kde sa potom hodnotili morfológické charakteristiky materiálu (t.j. zápal, architektónika, druh), v druhej časti sa preparát farbíl metódou PAS na posúdenie deplécie hlienotvorby a štruktúry mikrovilóznejs vrstvy. V prípade nepriekaznosti biopsie duodena sme pacientke navrhli enterobioptické vyšetrenie s histochemickým vyšetrením

Tab. 6. Histopatologické nálezy pacientiek s pozitívou autoprotilátkou.

Marsh 0	Marsh I	Marsh II	Marsh IIIA	Marsh IIIB	Marsh IIIC
5	5	1	2	5	2

ním. Pre histochemické vyšetrenie sa materiál odoberá do suchého ľadu. Preparát sa bez predchádzajúcej fixácie farbí podľa príslušného enzýmu (sacharáza, threaláza, laktáza, diaminopeptidáza, GGT, alkalická a kyslá fosfatáza). Hodnotí sa výpadok aktivity enzýmov.

Vzorky hodnotil patológ zaoberajúci sa danou problematikou. V prípade nálezu gastritídy s *Helicobacter pylori* sme opakovali vyšetrenie po eradikačnej liečbe k vylúčeniu asociovanej duodenitídy.

Laboratórne parametre

Keďže ide o sčasti retrospektívne hodnotenie (po zavedení vyšetrovania protilátok boli vyšetrované aj už liečené pacientky), hodnotili sme nasledujúce biochemické parametre: v sére – Ca, P, alkalickú fosfatázu, gamaglutamyltranspeptidázu, celkové proteíny, albumín, imunoglobulíny G, A, M, v moči – kalcíuriu, teda parametre boli štandardne vyšetrované u pacientiek pri stanovení diagnózy osteoporózy pred započatím liečby.

Tieto parametre boli stanovované štandardnými metodikami na analyzátoře OLYMPUS AU 2700. Hodnoty iPTH boli stanovované chemiluminiscenčne na analyzátoře ARCHITECT 2000 SR.

Štatistické metódy

Na štatistické porovnanie jednotlivých charakteristík súboru sme použili Studentov t-test, pri početnosti χ^2 test.

Výsledky

Pozitivita aspoň jednej protilátky (AGA IgG, AGA IgA, ATG a AEA) sa vyskytla u 21 pacientiek, t.j. 40,8 % celého súboru. Gastrofibroskopia bola doplnená u 20 pacientiek s pozitívou aspoň jednej protilátky, 1 pacientka s pozitívou AEA vyšetrenie odmietla.

U 15, t.j. 28,8 %, resp. pri vylúčení nálezov Marsh I u 10, t.j. 19,2 % pacientiek histologický nález svedčil pre diagnózu CS.

U 13 pacientiek prítomnosť ochorenia potvrdila biopsia duodena.

U 2 potvrdzujúcim vyšetrením bola enterobiopsia. Rozdelenie pacientiek podľa histopatologického nálezu uvádza tab. 6.

Vylúčenie CS u pacientiek s pozitívou protilátkou a negatívnou histológiou nemožno považovať za definitívne. V sledovanom súbore sme nehodnotili koreláciu medzi výskytom jednotlivých autoprotilátok a histopatologickým nálezom, t.j. stupňom postihnutia.

Jednotlivé morfometrické a denzitometrické charakteristiky pre pacientky s CS a bez CS sú zhrnuté v tab. 7, biochemické nálezy v tab. 8.

Diskusia

Keďže bezlepková diéta u pacientov s CS zavedená v detstve má preventívny efekt na ireverzibilné aj reverzibilné poškodenie kosti, nedoporučuje sa vyšetrenie kostnej denzity u pacientov s CS diagnostikovaných v detstve s dobrou compliance diéty [19]. Neskorá terapia môže zmierniť len reverzibilné kostné poškodenie, preto je u dospelých a dospievajúcich indikované vyšetrenie kostnej denzity v čase diagnózy CS k odhaleniu novej osteoporózy či osteopénie [16].

Podľa niektorých autorov sa osteopatia objavuje až u polovice celiakov diagnostikovaných v dospelosti,

Tab. 7. Charakteristiky pacientiek s CS a bez CS.

	pacientky s CS	pacientky bez CS	
N	15	37	
priemerný vek	52	50,6	$p > 0,05$ NS ¹
premenopauzálna	5 t.j. 33 %	12 t.j. 32,4 %	$p > 0,05$ NS ¹
výška (cm)	162,5	163	$p > 0,05$ NS ¹
hmotnosť (kg)	67,5	64	$p > 0,05$ NS ¹
BMI (kg/m ²)	25,56	24,08	$p > 0,05$ NS ¹
DXA v LS oblasti	0,821 g/cm ² t.j. -3,2 T	0,79 g/cm ² t.j. -3,36 T	$p > 0,05$ NS ¹
DXA femuru	0,793 g/cm ² t.j. -1,59 T	0,804 g/cm ² t.j. -1,48 T	$p > 0,05$ NS ¹
prevalentná zlomenina	5 t.j. 33,4 %	7 t.j. 18,9 %	$p > 0,05$ NS ²
dyspepsia	6 t.j. 40 %	9 t.j. 24,3 %	$p > 0,05$ NS ²
anémia	5 t.j. 33 %	6 t.j. 16,2 %	$p > 0,05$ NS ²
autoimúnna tyreoiditída	3 t.j. 20 %	2 t.j. 5,4 %	$p > 0,05$ NS ²

¹ Studentov t-test, ² χ^2 test

ale rovnako ako pri údajoch o prevalencii samotného ochorenia aj tu sa názory líšia a aj o tomto doporučení existuje polemika [14]. Britskí autori polemizujú so svojim doporučením skríningu osteopatie u celiatikov pre nevyjasnený vzťah CS k riziku fraktúr ako aj pomerne nízkeho výskytu osteoporózy v súbore 43 novodiagnostikovaných celiatikov (osteoporózu potvrdili u 7 % na krčku femuru, resp. u 14 % na LS chrbtici) [20]. McFarlane dokázal pokles BMD u 7 % žien a až 50 % mužov na bezpečnej diéte. Nálezy pozitívne korelovali s príjmom Ca, BMI, a trvaním menopauzy [21].

Napriek tomu, je dnes platné doporučenie skríningu osteoporózy u pacientov s CS. V otázke skríningu CS u pacientov s osteoporózou neexistuje zhoda ani všeobecne platné doporučenie. Dostupné dáta o prevalencii CS u pacientov s osteoporózou sú limitované a kontroverzné.

Vančíkova et al porovnávala výskyt sérologickej positivity CS v skupine zdravých darcov krvi a v niektorých vysokorizikových populáciách. Za vysokorizikových považovala aj pacientov s osteoporózou. Skrínig bol dvojstupňový. Najprv stanovili AGA IgA, AGA IgG a ATG, v druhom kroku pri pozitívite niektorej protilátky stanovili AEA. V oboch krokoch bola potvrdená pozitivita u 0,45 % zdravých darcov krvi, ale až u 0,98 % pacientov

Tab. 8. Výsledky biochemických vyšetrení.

	Pacientky s CS	Pacientky bez CS	
S-Ca (mmol/l)	2,34	2,35	p > 0,05 NS ¹
S-P (mmol/l)	1,07	1,17	p > 0,05 NS ¹
dU Ca (mmol/24 hod)	4,86	4,36	p > 0,05 NS ¹
iPTH (ng/l)	77,08	45,7	p < 0,001 ¹
ALP (μkat/l)	1,685	1,6	p > 0,05 NS ¹
GMT (μkat/l)	0,47	0,42	p > 0,05 NS ¹
Bielkoviny (g/l)	72,4	71,7	p > 0,05 NS ¹
Albumín (g/l)	44,6	43,6	p > 0,05 NS ¹
IgG (g/l)	9,63	10,74	p > 0,05 NS ¹
IgA (g/l)	2,218	2,24	p > 0,05 NS ¹
IgM (g/l)	1,04	1,24	p > 0,05 NS ¹

¹ Studentov t-test

s osteoporózou a 2,7 % pacientov s autoimúnnymi chorobami [22].

Iné porovnanie všeobecnej populácie a pacientov s osteopatiou predstavuje práca Sandersa, ktorý najskôr stanovil pomocou denzitometrie BMD, pričom súčasne vyšetřil kvantitatívne imunoglobulíny IgA, AGA IgA, TGM a EMA, u pacientov s deficitom IgA aj AGA IgG. Osteoporózu dokázal u 243, osteopeniu u 431 probandov. Sérologický skrínig bol pozitívny u 13, u 12 bola biopťicky verifikovaná CS. Spomedzi chorých s CS 5 malo osteoporózu, 5 osteopéniu a 2 normálne BMD. Prevalencia CS bola v celom súbore 1,2 %, v časti pacientov s osteoporózou 1,4 % a u probandov s normálnou denzitou 0,7 % [23].

O skrínig CS u pacientov s osteoporózou sa pokúsili Lindh, Nuti a Gokhale. Ich výsledky sú rozdielne v závislosti od veku, diagnostiky osteoporózy a vyšetřovaných protilátok (tab. 9) [24–26].

Keďže dosiaľ publikované práce neviedli k optimistickým záverom týkajúcim sa skríningu CS u pacientov s osteoporózou bez ďalších selekčných kritérií, pokúsili sme sa zodpovedať otázku, či incidencia ochorenia u chorých s osteoporózou, spĺňajúcich aj iné selekčné kritériá, stanovené tak, aby bola záchytnosť ochorenia čo najvyššia, by odôvodňovala skrínig CS u týchto chorých.

V prezentovanom súbore premenopauzálnych a perimenopauzálnych

Tab. 9. Porovnanie skríningu CS u osteoporotických pacientov (24–26).

	Lindh	Gokhale	Nuti
počet	84 ž + 8 m	28 ž + 5 m	255ž
vek	66 ± 12, resp 50 ± 12	29 (15–52)	66,6 ± 8,5
diagnóza osteoporózy	SXA	DXA	DXA
sérologia	AGA IgA	TGM IgA	AGA IgA, TGM IgA ¹
pozitivita sérologie	11 (t.j. 11,9 %)	13 (t.j. 39,4 %)	53/24 (t.j. 20,8/9,4 %)
biopsia	6 (t.j. 6,5 %)	11 (t.j. 33,3 %)	10 (t.j. 3,9 %)
definitívna CS	3 (t.j. 2,3 %)	11 (t.j. 33,3 %)	6 (t.j. 2,4 %)

ž – ženy, m – muži, SXA – denzitometria predlaktia, DXA – celotelová denzitometria

¹ dvojstupňový skrínig pri pozitívite AGA IgA, druhý stupeň TGM IgA

žien s „idiopatickou“ osteoporózou predstavovala prevalencia ochorenia viac ako desaťnásobok predpokladu pre bežnú populáciu (asi 2–3 %) – 19,23 % ak berieme do úvahy len pacientky s histopatologickým nálezom Marsh II a III, resp. až 28 %, po pripočítaní nálezov Marsh I.

I keď v prípade nálezu Marsh I je prípustné sledovanie pacienta bez zavedenia bezlepkovej diéty, boli pacientky tohto súboru vzhľadom na prítomnosť pozitIVITY niektorej z uvádzaných autoprotilátok, osteopatie ako prejavu ochorenia, rovnako ako aj iných klinických korelátov v anamnéze (dyspepsia nevysvetlená inak, sideropenická anémia) diagnosticky uzatvárané ako CS a bola im doporučená bezlepková diéta. Tento postup pacientkám umožnil preskripciu bezlepkových potravín. Keďže je v prípade CS známa liečba bez vedľajších nežiadúcich účinkov, považovali sme spolu s gastroenterológom len sledovanie symptomatickej pacientky za eticky sporné.

Možným diferenciacným kritériom je aj HLA typizácia, keď neprítomnosť predilekčne sa vyskytujúcich haplotypov HLA DQ2 (až 98 % európskych pacientov), DQ8, B8, DR 3, DR 5, DR 7, DR 4 spochybňuje diagnózu CS. Pozitívny nález môže prispieť k diagnostike latentných foriem [8]. Túto možnosť sme nemali.

Paradoxne vyšší BMI u pacientiek s CS nebol štatisticky významný. Napriek očakávaniu sme BMI vyšší ako 30 zaznamenali aj u 2 pacientiek s nálezom Marsh III. Vysvetlením je pravdepodobne vyšší podiel atypických foriem ochorenia v takto selektovanej populácii – pacienti osteologickej ambulancie – bez klasického obrazu malabsorpcie, keďže k diagnostike typických foriem ochorenia dochádza v mladšom veku a primárne sú títo pacienti odosielaní od praktického lekára pre črevnú symptomatológiu priamo k gastroenterológovi. Pomaly prebiehajúce ochorenie je predpokladom rozvoja adaptačných zmien nedovoľujúcich kachektizáciu pacientiek.

V súlade s teoretickými predpokladmi sú štatisticky významné vyššie hodnoty iPTH, s chýbaním hyperkalcémie a hyperkalcémie (sklon k hypokalcémii by pravdepodobne bolo možné dokázať pri hodnotení ionizovaného kalcia, ktoré sme ale v danom čase štandardne u pacientiek nevyšetrovali) potvrdzujúce rozvoj sekundárnej hyperparatyreózy. Rozvoj sekundárnej hyperparatyreózy je jedným z vedúcich patomechanizmov rozvoja osteopatie u pacientov s CS. A naopak, práve osteopatia môže byť klinickou manifestáciou hyperparatyreózy. Pokles hodnôt iPTH po zdiagnovaní celiakie a zavedení diéty tiež podporuje túto teóriu, avšak toto sledovanie ešte nemôžeme uzavrieť a nie je predmetom tejto práce. Vzhľadom k takýmto skúsenostiam neboli v čase stanovenia izolovane zvýšeného iPTH bez elevácie kalcémie a kalcémie lokalizačné vyšetrenia (USG a scintigrafia prítomných teliesok) u pacientiek indikované.

Zaznamenali sme tiež rozdiely v hladinách imunoglobulínov, vyšší výskyt prevalentnej zlomeniny, združených autoimunitných ochorení, dyspepsie a sideropenickej anémie u pacientiek s CS. Tieto rozdiely však neboli štatisticky významné.

Dôležitým anamnestickým údajom je výskyt asociovaných autoimunitných ochorení v osobnej anamnéze. Patria k nim diabetes mellitus typ 1, autoimunitná tyreoiditída, autoimunitná hepatitída, sklerotizujúca cholangitída, primárna biliárna cirhóza, systémový lupus erythematosus, Sjögrenov syndróm, polymyozitída, intersticiálna pľúcna fibróza, idiopatická pľúcna hemosideróza, lymfocytárna enterokolitída, kolagénova a mikroskopická kolitída [3].

Iným dôvodom skríningu CS môže byť zhoršovanie sa DXA nálezu napriek špecifickej liečbe s dobrou compliance pacientky.

Dôvodom skríningu CS vysokorizovaných skupín je vysoká penetrancia u prvostupňových príbuzných, fakt,

že ide o prekancerózu lymfómu tenkého čreva, ako aj literárne uvádzaný vyšší výskyt malignít [12].

Zdá sa, že z hľadiska častosti výskytu CS rizikovou skupinou sú aj premenopauzálna a perimenopauzálna pacientky s „idiopatickou“ osteoporózou.

Záver

Uvedené výsledky potvrdzujú potrebu sérologického skríningu CS u vybranej skupiny pacientov s osteoporózou, v našom prípade premenopauzálnych a včasne postmenopauzálnych žien. Keďže v čase, keď súbor vznikol, nebolo dostupné vždy vyšetrenie všetkých autoprotilátok súčasne, nekladie si práca za cieľ výber najvhodnejšej skrínigovej protilátky, resp. protilátok. Všeobecne doporučované je stanovenie ATG resp. AEA v triede IgA, u pacientov s deficitom IgA potom ATG IgG resp. AGA IgG [1]. Jednoznačným imperatívom skríningu CS by mala byť prítomnosť nejakej sekundárnej hyperparatyreózy a podporujúcimi faktormi by mala byť prítomnosť iného autoimunitného ochorenia, sideropenickej anémie, resp. dyspepsie v anamnéze. Obligátnou súčasťou anamnézy pacientky s osteoporózou by mala byť otázka výskytu CS u prvostupňových príbuzných.

Literatúra

1. Pekárková B. Celiakia. In: Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š et al. Gastroenterológia. Bratislava: VEDA 2006: 335–343.
2. Lukáš M. Celiakie – glutenová enteropatie. Vnitř Lék 2003; 49: 449–451.
3. Frič P. Celiakální sprue (aktuální přehled). Vnitř Lék 2003; 49: 465–473.
4. Prokopová L. Celiakie – závažné onemocnění. Vnitř Lék 2003; 49: 474–481.
5. Frič P. Komplikace celiakální sprue. Čes Slov Gastroent Hepatol 2001; 55: 26–30.
6. Marsh MN, Crowe PT Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. Baillieres Clin Gastroenterol 1995; 9: 273–293.
7. Oberhuber G, Grandtisch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1185–1194.

8. Ciferská H, Horák P, Tichý M. Kostní choroba u glutenové enteropatie manifestované v pozdním věku – 2 kazuistiky. *Osteologický bulletin* 2006; 11: 91–94.
9. Killinger Z, Payer J jr, Huorka M et al. Kostné zmeny u pacientky s asymptomatickou coeliakiou. *Osteologický bulletin* 1997; 2: 55–57.
10. Lukáš Z. Histopatologie a diferenciální diagnostika celiakální sprue. *Čes Slov Patol* 2004; 40: 3–6.
11. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and therapy of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–651.
12. Plotkin GR, Isselbacher KJ. Secondary disaccharidase deficiency in adult coeliac disease (nontropical sprue) and other malabsorption states. *N Engl J Med* 1964; 271: 1033–1037.
13. Di Stefano M, Veneto TG, Malservisi S et al. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002; 122: 1793–1799.
14. Corazza GR, Di Stefano M, Maurino E et al. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 453–465.
15. Frič P. Celiakie. In: Bureš J et al. *Gastroenterologie*. Praha: Triton 2006: 219–238.
16. Goldring SR. Mechanisms of pathologic bone loss. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 97–100.
17. Sugai E, Chernavsky A, Pedreira S et al. Bone-specific antibodies in sera from patients with coeliac disease: characterization and implications in osteoporosis. *J Clin Immunol* 2002; 22: 353–362.
18. Maki M, Colin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1755–1759.
19. Lewis NR, Scott BB. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1065–1070.
20. Thomason K, West J, Logan RFA et al. Fracture experience of patients with celiac disease: a population based survey. *Gut* 2003; 52: 518–522.
21. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE et al. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut* 1995; 36: 710–714.
22. Vančíková Z, Chlumecký V, Sokol D et al. The serologic screening for celiac disease in general population (Blood donors) and in some high-risk groups of adults (patients with autoimmune diseases, osteoporosis and infertility) in Czech Republic. Preliminary Report. *Folia Microbiol* 2004; 47: 753–758.
23. Sanders DS, Patel D, Khan FB et al. Case finding for Adult Celiac Disease in Patients with Reduced Bone Density. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 587–592.
24. Lindh E, Ljunghall K, Larsson K et al. Screening antibodies against gliadin in patients with osteoporosis. *J Intern Med* 1992; 231: 403–406.
25. Nuti R, Martini G, Valenti R et al. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med* 2001; 250: 361–366.
26. Gokhale YA, Sawant PD, Chodankar CM et al. Celiac Disease in Osteoporotic Indians. *JAPI* 2003; 51: 579–583.

MUDr. Ľudmila Kubincová

www.nspza.sk

e-mail: kubincova.l@pobox.sk

Doručeno do redakcie: 27. 7. 2007

Přijato po recenzi: 16. 9. 2007

www.geriatrckarevue.cz